

07.05.98 3

日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 25 MAY 1998

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1997年 3月28日

出 願 番 号
Application Number:

平成 9年特許願第078568号

出 願 人
Applicant(s):

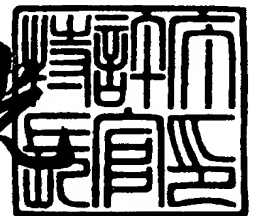
エーザイ株式会社

PRIORITY DOCUMENT

1998年 4月24日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Patent Office

荒井寿光



出証番号 出証特平10-3031578

特平 9-078568

【書類名】 特許願

【整理番号】 EP97SY0302

【提出日】 平成 9年 3月28日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K9/00

【発明の名称】 薬物の苦味を隠蔽した経口剤

【請求項の数】 6

【発明者】

 【住所又は居所】 岐阜市藪田南3-3-1 STEP井上203号

 【氏名】 鵜飼 宏治

【発明者】

 【住所又は居所】 名古屋市西区大野木1-161 エクセラ大野木302

 【氏名】 原田 努

【特許出願人】

 【識別番号】 000000217

 【郵便番号】 112

 【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号

 【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

 【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 004983

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 薬物の苦味を隠蔽した経口剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】 不快な味を有する塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した経口剤。

【請求項2】 アニオン性高分子物質がカラジナン、コンドロイチン硫酸、デキストラン硫酸である請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口剤。

【請求項3】 不快な味を有する塩基性薬物が、塩酸ドネペジルである請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口剤。

【請求項4】 不快な味を有する塩基性薬物1重量部に対し、アニオン性高分子物質0.5から10重量部を含有する請求項1記載の不快な味を隠蔽した経口剤。

【請求項5】 不快な味を有する塩基性薬物1重量部、アニオン性高分子物質0.5から10重量部を含有する経口用組成物。

【請求項6】 経口剤がシロップ剤又はゼリー剤である請求項1から4いずれか1項記載の経口剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、不快な味を隠蔽した経口剤に関する。

【0002】

【発明の背景及び従来技術】

投与剤形の一つとしてシロップ等の経口液剤が知られており、小児、老人等に適した剤形として広く使用されている。シロップ剤は、甘味を有する剤形であるが、溶解する薬物が不快な味を有していると、単に甘味だけでは隠蔽できず服用し難く、コンプライアンスも低下する。

一方、不快な味を有する薬物のマスキングには多くの技術が開発されている。例えば、顆粒剤を水溶性の皮膜によりコーティングする方法、融点40℃～100℃のワックス類を溶融しその中に不快な風味を呈する薬物を分散後固化させて散剤等を得る方法等が知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

不快な味を有する薬物のマスキングを目的として前述のような多くの技術が検討されているが、多くは固形薬剤に関するものであり、経口用液剤に適用できるものは知られていない。

【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明は、不快な味を有する塩基性薬物及びアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽した経口剤である。

【0005】

本発明における、不快な味を有する塩基性薬物とは、例えば、塩酸チクロピジン、塩化ベルベリン、ジギトキシン、スルピリン、塩酸アゼラスチン、塩酸エチレフリン、塩酸ジルチアゼム、塩酸プロプラノロール、クロラムフェニコール、アミノフィリン、エリスロマイシン、フェノバルビタール、パントテン酸カルシウム、塩酸インデロキサジン、塩酸アミノグアニジン、塩酸ドネペジルなどを挙げることができ、中でも、塩酸ドネペジルの場合に優れた効果を奏する。塩酸ドネペジルは化学名(1-ベンジル-4-(5,6-ジメトキシインダノン-2-イル)メチルピペリジン塩酸塩であり、軽度から中等度のアルツハイマー治療剤であるが、その水溶液は激しい苦味、口腔内のしびれを有している。

【0006】

本発明における、アニオン性高分子物質とは特に限定されないが、酸性多糖類が好ましく、具体的には、カラジーン、コンドロイチン硫酸及びデキストラン硫酸を挙げることができる。カラジーンには、 ι 、 κ 、 λ 等の種類が知られているが、特に、 λ -カラジーン、 κ -カラジーンが好ましく、またデキストラン硫酸も好ましい。

【0007】

本発明における経口剤とは、溶液又はゼリーとして経口的に服用される剤形を意味し、溶液の具体例としてはシロップ剤、エリキシル剤、乳剤等を挙げることができるが、シロップ剤が特に好ましい。

シロップ剤とは、白糖の溶液又は白糖、その他の糖類若しくは甘味剤を含む医薬品を比較的濃稠な溶液又は懸濁液などとした液状の内用剤であり、通常、白糖やその他の甘味剤の溶液又は単シロップに医薬品を加えて溶解、混和、懸濁又は乳化し、必要に応じて混液を煮沸した後、熱時濾過して製造する。

【0008】

エリキシル剤とは、通常、甘味及び芳香のあるエタノールを含む澄明な液状の内用剤であり、通常、医薬品にエタノール、精製水、芳香剤及び白糖、その他の糖類又は甘味剤を加えて溶かし、濾過又はその他の方法によって澄明な液を製する。

ゼリー剤とは、コロイド液全体が分散媒を含んだまま流動性を失い、弾性的な固まりとなった経口投与用の剤形である。ゼリーには寒天ゼリー、ゼラチンゼリー、ペクチンゼリー等がある。

本発明に係る経口幼児用の投与方法は特に限定されず、薬物の性質により、食前、食後又は食間に1日1から3回経口的に投与することができる。

【0009】

本発明における、塩基性薬剤とアニオン性高分子物質の割合は、一般に、塩基性薬剤1重量部に対し、アニオン性高分子物質0.1から20重量部であり、このましくは、0.5から10重量部である。

不快な味を隠蔽した経口液剤中の薬剤の濃度は、一般に0.1から500mg/mlであり、好ましくは0.5から100mg/mlである。薬物が塩酸ドネペジルである場合は、その濃度は0.5～5mg/ml又はゼリー剤の場合は0.5～5mg/gが好ましい。

また本発明に係る不快な味を隠蔽した経口液剤の製造方法は、特に限定されず、塩基性薬剤及びアニオン性高分子物質を水に溶解して製造することができる。さらに、ショ糖、マンニトール、グルコース、アスパルテーム、サッカリン等の甘味剤、バニラエッセンス、アップルフレーバー等の矯味剤等を加えることもできる。

【0010】

【発明の効果】

本発明に係る経口液剤は、薬剤特有の苦味、しびれ、収斂性等の不快な味が隠

蔽されているため、非常に服用しやすく、特に、幼児、高齢者のコンプライアンスが向上する。本発明に係る経口液剤が、不快な味を隠蔽するメカニズムは次のように考えられる。即ち、水溶液中の不快な味を有する塩基性薬物が、酸性多糖類と相互作用を起こし、溶液中の遊離体が減少することにより、舌の苦味レセプターへの結合率を減少させるとともに、しびれの発現も低減させるものと考えられる。

【0011】

試験例1 2mg/mlの塩酸ドネペジル水溶液を調製し、その5mlにλ-カラジINAN、コンドロイチン硫酸又はデキストラン硫酸を50mg溶解後、2名の被験者が全量を口に含み、苦味としびれの程度を5段階で評価した。結果を表1に示した。表1より明らかなように、λ-カラジINAN等の添加によって塩酸ドネペジルの苦味は顕著に抑制された。

【0012】

【表1】

評価基準

| | | | | | |
|----|--------|-------|-------|-----|--------|
| 苦味 | 何も感じない | 何か感じる | 少し苦い | 苦い | とても苦い |
| 痺れ | 何も感じない | 何か感じる | 少し痺れる | 痺れる | とても痺れる |
| | — | ± | + | ++ | +++ |

結果

| 試料 / 被験者 | A | | B | |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|
| | 苦味 | 痺れ | 苦味 | 痺れ |
| 塩酸ドネペジル | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 塩酸ドネペジル+λカラジINAN | + | ± | + | + |
| 塩酸ドネペジル+コンドロイチン硫酸 | ++ | ++ | +++ | ++ |
| 塩酸ドネペジル+デキストラン硫酸 | + | ± | + | + |

【0013】

【実施例】 以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこ

れに限定されるわけではない。

【0014】

実施例1 塩酸ドネペジル400mg及びアスパルテーム（商品名）600mgを精製水50mlに溶解し、別にλ-カラジナン2gを精製水50gに加え80℃に加温して溶解した。冷後、両者を混合し、さらにメチルパラベン300mg及びプロピルパラベン20mgを少量のプロピレングリコールに溶解したものを加えてシロップ剤を製造した。

【0015】

実施例2 キシリトール40gを精製水50gに加え、80℃に加温して溶解した。別に塩酸ドネペジル200mgを精製水50mlに溶解したものに、κ-カラジナン0.56g、λ-カラジナン1.0g、ローカストビンガム0.15g、ジェランガム0.22g、キサントランガム0.15g、クエン酸三ナトリウム0.19g、乳酸カルシウム0.19g、乳糖0.94g及び粉末還元麦芽糖水飴40gを加え、さらに先に調製したキシリトール含有精製水を加えて90℃で攪拌した。約80℃に放冷後、クエン酸0.6gを混合し、全量が200gになるように精製水を添加し、10gずつ容器に分注し、冷却してゼリー剤を製造した。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 薬物の有する不快な味を隠蔽した経口用剤を提供する。

【解決手段】 不快な味を有する塩基性薬物及びカラジーン等のアニオン性高分子物質を含有する不快な味を隠蔽したシロップ剤又はゼリー剤。

【選択図】 なし

【書類名】
【訂正書類】

職権訂正データ
特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

申請人

【識別番号】

000000217

【住所又は居所】

東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

特平 9-078568

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000217]

| | |
|----------|-------------------|
| 1. 変更年月日 | 1990年 8月29日 |
| [変更理由] | 新規登録 |
| 住 所 | 東京都文京区小石川4丁目6番10号 |
| 氏 名 | エーザイ株式会社 |